

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Yasuke AMINO et al

SERIAL NO: 09/809,197

FILED: March 16, 2001

FOR: N-ALKYLASPARTYL DIPEPTIDE ESTER COMPOUNDS



#4

REQUEST FOR PRIORITY

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

- ☒ Full benefit of the filing date of International Application PCT/JP99/04977 filed September 10, 1999 is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e).
- ☐ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
JAPAN	10-264252	September 18, 1998
JAPAN	11-169419	June 16, 1999

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number .
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
(B) Application Serial No.(s)
 - ☐ are submitted herewith
 - ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Norman F. Oblon
Registration No. 24,618

Daniel J. Pereira, Ph.D.
Registration No. 45,518



22850

Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 10/98)



日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年 9月18日

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第264252号

出願人
Applicant(s):

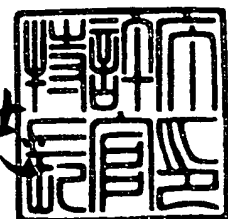
味の素株式会社

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

1999年 6月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

山佐平



【書類名】 特許願

【整理番号】 98-175

【提出日】 平成10年 9月18日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A23L 1/236

【発明の名称】 N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体及び甘味剤

【請求項の数】 13

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

 【氏名】 網野 裕右

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

 【氏名】 湯沢 和子

【特許出願人】

 【識別番号】 000000066

 【氏名又は名称】 味の素株式会社

 【代表者】 江頭 邦雄

 【電話番号】 03-5250-8178

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 011202

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

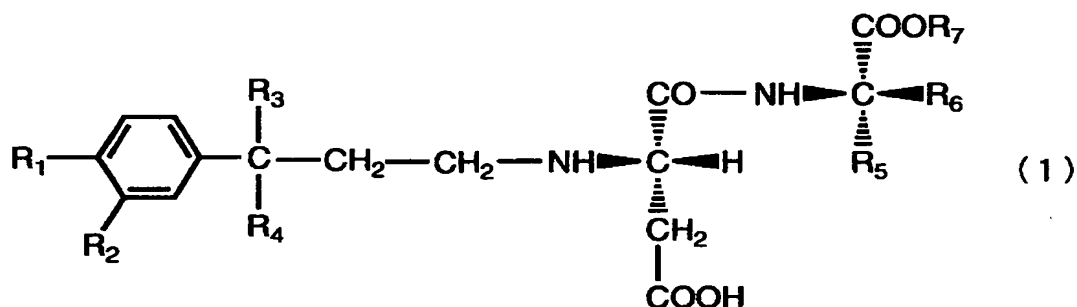
【書類名】 明細書

【発明の名称】 N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体及び甘味剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で表される新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体(塩の形態にあるものを含む。)

【化1】



式中、 R_1 、 R_2 はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、メトキシ基及びエトキシ基から選ばれる置換基又は R_1 と R_2 とは一緒になってメチレンジオキシ基を、 R_3 はメチル基、エチル基、 n -プロピル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基、 R_4 は水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基、又は R_3 と R_4 は一緒になって、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基及びペンタメチレン基を表す。 R_5 は水素原子、ベンジル基、 p -ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基、シクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基を、 R_6 は水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基から選ばれる置換基を、及び R_7 はメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基及び t -ブチル基から選ばれる置換基を、それぞれ表す。 R_3 と R_4 が異なる場合、 R_3 及び R_4 が結合する炭素の立体配置は(R)、(S)或いは(RS)のいずれでもよい。

但し、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 が同時に水素原子、 R_3 がメチル基で尚かつ R_5 がベンジル基或いは p -ヒドロキシベンジル基である場合を除く。

【請求項 2】 R_1 がメトキシ基、 R_2 が水素原子、 R_3 がメチル基、 R_4 が水素原子、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 3】 R_1 が水素原子、 R_2 が水酸基、 R_3 がメチル基、 R_4 が水素原子、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 4】 R_1 が水酸基、 R_2 がメトキシ基、 R_3 がメチル基、 R_4 が水素原子、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 5】 R_1 がメトキシ基、 R_2 が水酸基、 R_3 がメチル基、 R_4 が水素原子、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 6】 R_1 が水酸基、 R_2 がメトキシ基、 R_3 がメチル基、 R_4 が水素原子、 R_5 が *p*-ヒドロキシベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 7】 R_1 がメトキシ基、 R_2 が水素原子、 R_3 がメチル基、 R_4 が水素原子、 R_5 がシクロヘキシルメチル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 8】 R_1 がメトキシ基、 R_2 が水素原子、 R_3 がメチル基、 R_4 がメチル基、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 9】 R_1 が水酸基、 R_2 が水素原子、 R_3 がメチル基、 R_4 がメチル基、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 10】 R_1 が水酸基、 R_2 がメトキシ基、 R_3 がメチル基、 R_4 がメチル基、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 11】 R_1 がメトキシ基、 R_2 が水酸基、 R_3 がメチル基、 R_4 がメチル基、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1

記載の誘導体。

【請求項 12】 R_1 がメトキシ基、 R_2 が水酸基、 R_3 がメチル基、 R_4 がメチル基、 R_5 がベンジル基、 R_6 がメチル基、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 13】 請求項 1 記載の誘導体を有効成分として含有することを特徴とする甘味剤または甘味が付与された食品その他の製品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規 N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体並びにこれを有効成分として含有する甘味剤及び甘味が付与された食品等の製品に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、食生活の高度化に伴い特に糖分の摂取過多による肥満及びこれに伴う各種の疾病が問題となっており、砂糖に替わる低カロリー甘味剤の開発が望まれている。現在、広汎に使用されている甘味剤として、安全性と甘味の質の面で優れているアスパルテームがあるが安定性にやや問題があった。国際特許 WO 94/11391 号公開公報には、アスパルテームのアミノ基にアルキル基を導入した誘導体の甘味倍率が著しく向上する事が記載されており、安定性の点でも若干の改善がみられたことが報告されている。この公報に記載されている化合物の中で最も優れているのはアルキル基として 3, 3-ジメチルブチル基を有する N-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルであり、甘味度はシュクロースの 10000 倍と報告されている (2、5、10% のシュクロース溶液と比較)。3, 3-ジメチルブチル基以外に 20 種類の置換基を導入したアスパルテーム誘導体が記載されているが、これらの甘味度はすべて 2500 倍以下とされている。アルキル基として 3-(置換フェニル)プロピル基を有する誘導体も記載されているが、N-[N-(3-フェニルプロピル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルが甘味度 1500 倍、N-[N-[3-(3-メトキ

シー 4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルが甘味度 2500 倍とされており、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの 10000 倍には及ばない。又、3-フェニルプロピル基の 3-位に更にメチル基を導入した形の、3-フェニルブチル基をアルキル基として持つ N-[N-(3-フェニルブチル)-L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は 1200 倍とされており、3-位にメチル基が導入されたことにより、若干甘味度が低下している。更に、L-フェニルアラニン メチルエステル部分を他のアミノ酸エステルと置き換えた例として N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル] -L-チロシン 1-メチルエステルが記載されているが、この誘導体の甘味度は 4000 倍と報告されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

発明の課題は、安全性に優れ、上記 N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル以上の甘味度を有する新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体及びこれを有効成分として含有してなる低カロリー甘味剤を提供することにある。

【0004】

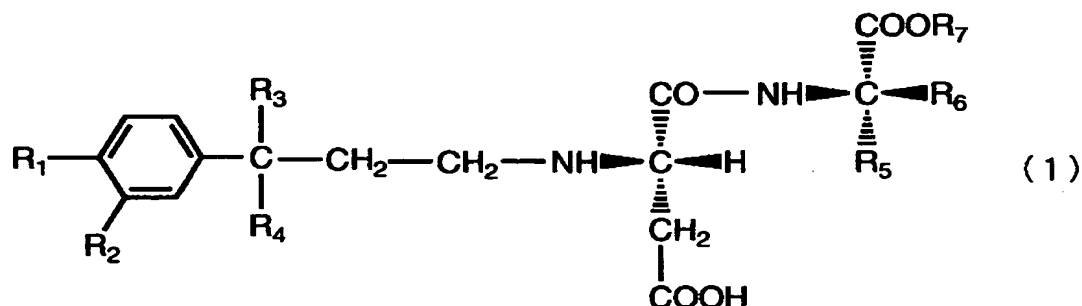
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記課題を解決すべく、フェニル基上に種々の置換基を持ち、3-位に 1 ないし 2 個のアルキル基を持つ、3-フェニルプロピオンアルデヒド或いは 3-位にアルキル基を持つ 3-フェニル-2-プロペニルアルデヒド誘導体を用いてアスパルテーム及びアスパルテーム誘導体（アスパルテームの L-フェニルアラニン メチルエステル部分を他のアミノ酸エステルで置き換えた化合物）のアスパラギン酸窒素上に種々の 3,3-ジアルキル-3-（置換フェニル）プロピル基、或いは 3-アルキル-3-（置換フェニル）プロピル基を導入して甘味度を調べた結果、甘味倍率の点で上記 N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを

はるかに上回るものがあり、特に下記一般式(1)で示される化合物が甘味剤として優れていることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0005】

【化2】



【0006】

式中、 R_1 、 R_2 はそれぞれ独立して、水素原子(H)、水酸基(OH)、メトキシ基(OCH_3)及びエトキシ基(OCH_2CH_3)から選ばれる置換基、又は R_1 と R_2 とは一緒になってメチレンジオキシ基(OCH_2O)を、それぞれ表す。 R_3 はメチル基(CH_3)、エチル基(CH_2CH_3)、 n -プロピル基($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)及びイソプロピル基($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)から選ばれる置換基、 R_4 は水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基、又は R_3 と R_4 は一緒になって、エチレン基(CH_2CH_2)、トリメチレン基($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)、テトラメチレン基($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)及びペンタメチレン基($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)をそれぞれ表す。 R_5 は水素原子、ベンジル基($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、 p -ヒドロキシベンジル基($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{---}p\text{---OH}$)、シクロヘキシルメチル基($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$)、フェニル基(C_6H_5)、シクロヘキシル基(C_6H_{11})、フェニルエチル基($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、シクロヘキシルエチル基($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$)から選ばれる置換基を表す。 R_6 は水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基から選ばれる置換基を表す。 R_7 はメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基及び t -ブチル基($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)から選ばれる置換基を表す。 R_3 と R_4 が異なる場合、 R_3

及び R_4 が結合する炭素の立体配置は(R)、(S)或いは(RS)のいずれでもよい。

但し、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 が同時に水素原子、 R_3 がメチル基を、尚かつ R_5 がベンジル基或いはp-ヒドロキシベンジル基を表す誘導体は除かれる。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明の新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体は上記一般式(1)で表される化合物及びその塩が含まれる。

【0008】

本発明の化合物には、好ましい化合物形態として下記の発明が含まれる。

[1] 上記一般式(1)で示される化合物において、 R_1 が水酸基、メトキシ基又はエトキシ基から選ばれる置換基、 R_2 は水素原子、水酸基、メトキシ基及びエトキシ基から選ばれる置換基、又は R_1 と R_2 とは一緒になってメチレンジオキシ基であり、 R_3 がメチル基、エチル基、n-プロピル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基、 R_4 は水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基、又は R_3 と R_4 とは一緒になって、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基及びペンタメチレン基から選ばれる置換基であり、 R_5 は水素原子、ベンジル基、p-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基、シクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基であり、 R_6 は水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基から選ばれる置換基であり、 R_7 はメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基及びt-ブチル基から選ばれる置換基である化合物。

【0009】

[2] 上記一般式(1)で示される化合物において、 R_2 が水酸基、メトキシ基又はエトキシ基から選ばれる置換基、 R_1 が水素原子、水酸基、メトキシ基又はエトキシ基から選ばれる置換基、 R_3 はメチル基、エチル基、n-プロピル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基、 R_4 は水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基、又は R_3 と R_4 は一緒に

なって、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基及びペンタメチレン基から選ばれる置換基であり、 R_5 は水素原子、ベンジル基、*p*-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基、シクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基であり、 R_6 は水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基から選ばれる置換基であり、 R_7 はメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基及び t -ブチル基から選ばれる置換基である化合物。

【0010】

[3] 上記一般式(1)で示される化合物において、 R_3 がエチル基、*n*-プロピル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基、 R_4 は水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基又はイソプロピル基から選ばれる置換基、又は R_3 と R_4 は一緒になって、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基及びペンタメチレン基から選ばれる置換基であり、 R_1 が水素原子、水酸基、メトキシ基又はエトキシ基から選ばれる置換基、 R_2 が水素原子、水酸基、メトキシ基及びエトキシ基から選ばれる置換基、又は R_1 と R_2 とは一緒になってメチレンジオキシ基であり、 R_5 は水素原子、ベンジル基、*p*-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基、シクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基であり、 R_6 は水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基から選ばれる置換基であり、 R_7 はメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基及び t -ブチル基から選ばれる置換基である化合物。

【0011】

[4] 上記一般式(1)で示される化合物において、 R_4 がメチル基、エチル基、*n*-プロピル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基、 R_1 が水素原子、水酸基、メトキシ基又はエトキシ基から選ばれる置換基、 R_2 が水素原子、水酸基、メトキシ基及びエトキシ基から選ばれる置換基、又は R_1 と R_2 とは一緒になってメチレンジオキシ基であり、 R_3 がメチル基、エチル基、*n*-プロピル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基、 R_5 は水素原子、ベンジル基、*p*-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フ

エニルエチル基、シクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基であり、 R_6 は水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基から選ばれる置換基であり、 R_7 はメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基及び t -ブチル基から選ばれる置換基である化合物。

【0012】

〔5〕上記一般式(1)で示される化合物において、 R_5 が水素原子、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基、シクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基であり、 R_1 が水素原子、水酸基、メトキシ基又はエトキシ基から選ばれる置換基、 R_2 が水素原子、水酸基、メトキシ基及びエトキシ基から選ばれる置換基、又は R_1 と R_2 とは一緒になってメチレンジオキシ基であり、 R_3 がメチル基、エチル基、 n -プロピル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基、 R_4 が水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基又はイソプロピル基から選ばれる置換基、又は R_3 と R_4 は一緒になって、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基及びペンタメチレン基から選ばれる置換基であり、 R_6 は水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基から選ばれる置換基であり、 R_7 はメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基及び t -ブチル基から選ばれる置換基である化合物。

【0013】

〔6〕上記一般式(1)で示される化合物において、 R_6 がメチル基、エチル基、イソプロピル基から選ばれる置換基であり、 R_1 が水素原子、水酸基、メトキシ基又はエトキシ基から選ばれる置換基、 R_2 が水素原子、水酸基、メトキシ基及びエトキシ基から選ばれる置換基、又は R_1 と R_2 とは一緒になってメチレンジオキシ基であり、 R_3 がメチル基、エチル基、 n -プロピル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基、 R_4 が水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基又はイソプロピル基から選ばれる置換基、又は R_3 と R_4 は一緒になって、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基及びペンタメチレン基から選ばれる置換基であり、 R_5 が水素原子、ベンジル基、 p -ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基、シクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基であり、 R_7 はメチル基、エチル基、 n -

プロピル基、イソプロピル基及びtert-ブチル基から選ばれる置換基である化合物

【0014】

〔7〕上記一般式（1）で示される化合物において、 R_1 がメトキシ基、 R_2 が水素原子、 R_3 がメチル基、 R_4 が水素原子、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

〔8〕上記一般式（1）で示される化合物において、 R_1 が水素原子、 R_2 が水酸基、 R_3 がメチル基、 R_4 が水素原子、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

〔9〕上記一般式（1）で示される化合物において、 R_1 が水酸基、 R_2 がメトキシ基、 R_3 がメチル基、 R_4 が水素原子、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

〔10〕上記一般式（1）で示される化合物において、 R_1 がメトキシ基、 R_2 が水酸基、 R_3 がメチル基、 R_4 が水素原子、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

【0015】

〔11〕上記一般式（1）で示される化合物において、 R_1 が水酸基、 R_2 がメトキシ基、 R_3 がメチル基、 R_4 が水素原子、 R_5 がp-ヒドロキシベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

〔12〕上記一般式（1）で示される化合物において、 R_1 がメトキシ基、 R_2 が水酸基、 R_3 がメチル基、 R_4 が水素原子、 R_5 がシクロヘキシルメチル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

〔13〕上記一般式（1）で示される化合物において、 R_1 がメトキシ基、 R_2 が水素原子、 R_3 がメチル基、 R_4 がメチル基、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

〔14〕上記一般式（1）で示される化合物において、 R_1 が水酸基、 R_2 が水素原子、 R_3 がメチル基、 R_4 がメチル基、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

【0016】

〔15〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 R_1 が水酸基、 R_2 がメトキシ基、 R_3 がメチル基、 R_4 がメチル基、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

〔16〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 R_1 がメトキシ基、 R_2 が水酸基、 R_3 がメチル基、 R_4 がメチル基、 R_5 がベンジル基、 R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

〔17〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 R_1 がメトキシ基、 R_2 が水酸基、 R_3 がメチル基、 R_4 がメチル基、 R_5 がベンジル基、 R_6 がメチル基、及び R_7 がメチル基である化合物。

【0017】

本発明の化合物の塩としては例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、モノエタノールアミン等のアミン塩、塩酸、硫酸等の無機酸との塩或いはクエン酸、酢酸等の有機酸との塩が挙げられ、これらも前述の通り本発明の誘導体に含まれる。

【0018】

本発明のN-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体はアスパルテーム或いはアスパルテーム誘導体（アスパルテームのL-フェニルアラニンメチルエステル部分を他のアミノ酸エステルで置き換えた化合物）をフェニル基上に種々の置換基を持ち、3-位に1ないし2個のアルキル基を持つ、3-フェニルプロピオンアルデヒド或いは3-位にアルキル基を持つ3-フェニル-2-プロペニルアルデヒド誘導体と還元剤（例えば水素/パラジウム炭素触媒）で還元的にアルキル化することによって容易に合成できる。或いは通常のパепチド合成法（泉屋ら ペプチド合成の基礎と実験：丸善 1985.1.20 発行）に従って得ることができるβ位のカルボン酸に保護基を持つアスパルテーム誘導体（例えばβ-O-ベンジル-α-L-アスパルチル-L-アミノ酸メチルエステル）をフェニル基上に種々の置換基を持ち、3-位に1ないし2個のアルキル基を持つ、3-フェニルプロピオンアルデヒド或いは3-位にアルキル基を持つ3-フェニル-2-プロペニルアルデヒド誘導体と還元剤（例えばNaBH(OAc)₃H）とで

還元的にアルキル化 (A.F. Abdel-Magidら Tetrahedron Letters, 31, 5595 (1990)) した後に保護基を除去、或いは必要なら不飽和結合を還元剤で飽和することによって得ることができるが、本発明の化合物の合成法はこれらに限るものではない。フェニル基上に種々の置換基を持ち、3-位に1ないし2個のアルキル基を持つ、3-フェニルプロピオンアルデヒド或いは3-位にアルキル基を持つ3-フェニル-2-プロペニルアルデヒド誘導体の替わりにこれらのアセタール誘導体等が還元的アルキル化の際のアルデヒド成分として用いられ得ることはもちろんである。

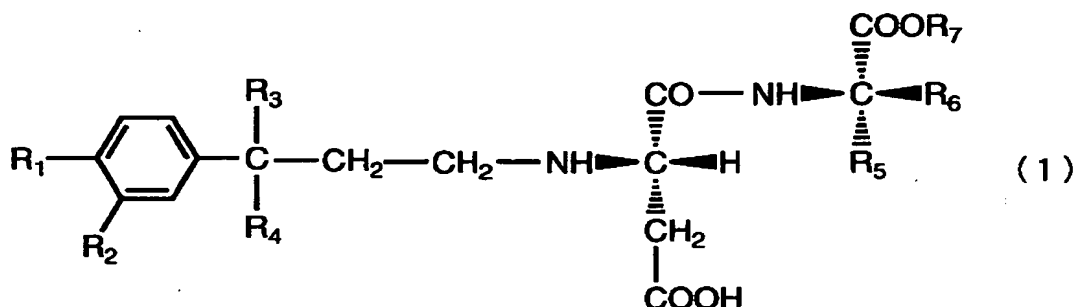
【0019】

本発明の化合物及びその塩は官能試験の結果、砂糖に類似した甘味質で強い甘味を持つことが解った。例えばN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約70000倍(対砂糖)、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約50000倍(対砂糖)であった。また、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのpH=3.0のバッファー中、72.0°Cにおける半減期は34.4時間であり、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル(同条件で半減期31.4時間)とほぼ同等であった。

合成したいいくつかのアスパルチルジペプチド誘導体(下記一般式(1)で示される。)について構造と官能試験の結果を表1に示す。

【0020】

【化3】



【0021】

【表1】

N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体の構造と甘味倍数

化合物

番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	甘味倍数 ^{*)}
1	OCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	16000
2	H	OH	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	12000
3	OH	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	30000
4	OCH ₃	OH	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	50000
5	OH	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -p-OH	H	CH ₃	25000
6	OCH ₃	OH	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₁₁	H	CH ₃	40000
7	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	25000
8	OH	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	25000
9	OH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	40000
10	OCH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	70000

*) 4% シュクロース水溶液と比較した値

【0022】

なお、本発明の誘導体（塩の形態にあるもの含む。）を甘味剤として使用する

場合、特別の支障のない限り、他の甘味剤と併用してもよいことはもちろんである。

本発明の誘導体を甘味剤として使用する場合、必要により担体及び／又は増量剤を使用してもよく、例えば従来から使用されている担体等を使用すればよい。

本発明の誘導体は甘味剤として使用することができるが、更に甘味の付与を必要とする食品等の製品、例えば菓子、チューインガム、衛生製品、化粧品、薬品及び人以外の動物用製品等の各種製品の甘味剤として、又は当該製品に対する甘味付与方法において使用することができ、その使用方法等については従来法その他の方法に従うことができる。

【0023】

【実施例】

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。

(実施例1)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

N-t-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステル 703 mg (1.45ミリモル) に 4 N-HCl/ジオキサン溶液 10 ml を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残滓に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮して、 β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステル 557 mg (1.45ミリモル) を粘ちような油状物として得た。

【0024】

上記 β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステル 557 mg (1.45ミリモル) を THF 15 ml に溶解し、この溶液を 0°C に保った。これに、3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒド 432 mg (1.45ミリモル)、酢酸 0.

0.83 ml (1.45 mmol) 及び NaB(OAc)_3 462 mg (2.18 mmol) を加え、0°C で1時間、更に室温で1夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓を分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) で精製し、N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 832 g (1.25 mmol) を粘ちような油状物として得た。

【0025】

上記 N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 832 g (1.25 mmol) をメタノール 25 ml と水 2 ml の混合溶媒に溶解し 10% パラジウム炭素 (50% 含水) 350 mg を加えた。これを水素気流下に室温で3時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。付着した臭いを除くために残滓を PTLC で精製して N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 400 mg (0.82 mmol) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.14 (s, 6H), 1.54-1.68 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 3H), 2.24-2.34 (dd, 1H), 2.84-2.94 (dd, 1H), 3.00-3.08 (dd, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.46-4.55 (m, 1H), 6.60-6.65 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10-7.28 (m, 5H), 8.45 (d, 1H), 8.75 (brs, 1H).

ESI-MS 487.3 (MH^+)

【0026】

甘味度 (対砂糖) 70000倍

【0027】

(実施例 2)

N-[N-[3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率72.2%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.17 (s, 6H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 3H), 2.24-2.34 (dd, 1H), 2.84-2.94 (dd, 1H), 2.95-3.07 (dd, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.14-7.28 (m, 7H), 8.43 (d, 1H).

ESI-MS 471.3 (MH^+)

【0028】

甘味度 (対砂糖) 25000倍

【0029】

(実施例 3)

N-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率64.5%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.15 (s, 6H), 1.58-1.72 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 3H), 2.24-2.34 (d

d, 1H), 2.85-2.94 (dd, 1H), 3.00-3.08 (dd, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.46-4.55 (m, 1H), 6.67 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.10-7.27 (m, 5H), 8.44 (d, 1H), 9.15 (brs, 1H)

ESI-MS 457.3 (MH⁺)

【0030】

甘味度 (対砂糖) 25000倍

【0031】

(実施例4)

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの替わりに3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率62.2%で固体として得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1.17 (s, 6H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 3H), 2.25-2.33 (dd, 1H), 2.86-2.94 (dd, 1H), 3.00-3.08 (dd, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.14-7.27 (m, 5H), 8.46 (d, 1H), 8.70 (brs, 1H).

ESI-MS 487.3 (MH⁺)

【0032】

甘味度 (対砂糖) 40000倍

【0033】

(実施例5)

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

実施例1と同様にして得た β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 419 mg (1.09ミリモル)をTHF 10 mlに溶解し、この溶液を0°Cに保った。これに、3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニルデヒド 308 mg (1.09ミリモル)、酢酸 0.062 ml (1.09ミリモル)及びNaB(OAc)₃H 345 mg (1.63ミリモル)を加え、0°Cで1時間、更に室温で1夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 mlを加え、酢酸エチル 30 mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓を分取薄層クロマトグラフィー(P TLC)で精製し、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 534 mg (0.82ミリモル)を粘ちような油状物として得た。

【0034】

上記N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 534 mg (0.82ミリモル)をメタノール 20 mlと水 1 mlの混合溶媒に溶解し10%パラジウム炭素(50%含水) 200 mgを加えた。これを水素気流下に室温で3時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。付着した臭いを除くために残滓をP TLCで精製してN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 269 mg (0.57ミリモル)を固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10 (2d, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 4H), 2.55-2.65 (

m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.03-3.09 (dd, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H), 8.50 (brd, 1H), 8.70 (brs, 1H).

ESI-MS 473.3 (MH⁺)

【0035】

甘味度 (対砂糖) 30000倍

【0036】

(実施例6)

N-[N-[3-(4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニルデヒドの代わりに3-(4-メトキシフェニル)-2-ブテニルデヒドを用いる以外は実施例5と同様にしてN-[N-[3-(4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率37.3%で固体として得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1.09 (d, 1.5H), 1.11 (d, 1.5H), 1.54 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 3H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.02-3.10 (dd, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 3.70 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 6.83 ((d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.18-7.28 (m, 5H)).

ESI-MS 457.3 (MH⁺)

【0037】

甘味度 (対砂糖) 16000倍

【0038】

(実施例 7)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニルデヒドの代わりに3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニルデヒドを用いる以外は実施例 5 と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 31.1% で固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.09 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 3H), 2.26-2.34 (dd, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.01-3.10 (dd, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 4.53 (m, 1H), 6.55-6.62 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (brs, 1H).

ESI-MS 443.2 (MH^+)

【0039】

甘味度 (対砂糖) 12000 倍

【0040】

(実施例 8)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニルデヒドの代わりに3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ブテニルデヒドを用いる以外は実施例 5 と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 38.8% で固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.08 (m, 3H), 1.53 (m,

2 H), 2. 13-2. 21 (m, 3 H), 2. 28 (dd, 1 H), 2. 56 (m, 1 H), 2. 86-3. 00 (m, 1 H), 3. 02-3. 12 (dd, 1 H), 3. 29-3. 40 (m, 1 H), 3. 60 (s, 1. 5 H), 3. 61 (s, 1. 5 H), 3. 71 (s, 3 H), 4. 53 (m, 1 H), 6. 53 (d, 1 H), 6. 60 (d, 1 H), 6. 79 (d, 1 H), 7. 15-7. 26 (m, 5 H), 8. 46 (m, 1 H), 8. 75 (brs, 1 H).

ESI-MS 473. 3 (MH⁺)

【0041】

甘味度 (対砂糖) 50000倍

【0042】

(実施例9)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルの合成

N-tert-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにN-tert-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-3-シクロヘキシル-L-アラニン メチルエステルを、3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニルデヒドの代わりに3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ブテニルデヒドを用いる以外は実施例5と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルを総収率41.7%で固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 0. 75-1. 34 (m, 5 H), 1. 11 (d, 3 H), 1. 50-1. 70 (m, 10 H), 2. 18-2. 28 (m, 2 H), 2. 35-2. 45 (m, 2 H), 2. 58-2. 65 (m, 1 H), 3. 27-3. 36 (m, 1 H), 3. 60 (m, 3 H), 3. 71 (s, 3 H), 4. 35 (m, 1 H), 6. 53-6. 60 (m, 1 H), 6. 61 (d, 1 H), 6. 79 (d, 1 H), 8. 44 (m, 1 H), 8. 80 (brs

, 1H).

ESI-MS 479.4 (MH^+)

【0043】

甘味度 (対砂糖) 40000倍

【0044】

(実施例 10)

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステルの合成

N- ϵ -ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの替わりにN- ϵ -ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-チロシン メチルエステルを用いる以外は実施例 5 と同様にしてN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステルを総収率 37.5% で固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10 (d, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.16-2.41 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 2.85-2.95 (dd, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 6.53-6.75 (m, 5H), 6.96 (d, 2H), 8.49 (br d, 1H), 8.75 (br s, 1H), 9.80 (br s, 1H).

ESI-MS 489.3 (MH^+)

【0045】

甘味度 (対砂糖) 25000倍

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 従来品に比較して甘味剤として特に甘味度に優れた低カロリー物質を提供する。

【解決手段】 $N-[N-[3-(3\text{-ヒドロキシ}-4\text{-メトキシフェニル})-3\text{-メチルブチル}]-L\text{-}\alpha\text{-アスパルチル}]-L\text{-フェニルアラニン } 1\text{-メチルエステル等の新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体（塩の形態も含む。）が上記課題を解決した優れた甘味剤として使用でき、故にこれを含有する甘味剤の提供を可能とする。$

【選択図】 なし

【書類名】
【訂正書類】

職権訂正データ
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000000066

【住所又は居所】

東京都中央区京橋1丁目15番1号

【氏名又は名称】

味の素株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0000000066]

1. 変更年月日	1991年 7月 2日
[変更理由]	住所変更
住 所	東京都中央区京橋1丁目15番1号
氏 名	味の素株式会社